



ESPAÑA

19 ES 21 22	11 NUMERO 486.751	10 A1
	FECHA DE PRESENTACION 11-12-1979	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la memoria adjunta.

20 PRIORIDADES: 21 NUMERO P 28 54	22 FECHA 16-12-1978	23 PAIS R.F.A.
---	------------------------	-------------------

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 261/18, 413/12 //A61K 31/42, 31/44	52 PATENTE DE LA QUE ES SUJETA
------------------------	--	--------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AMIDAS DE ACIDOS ISOXAZOL-4-CARBOXILICOS"

71 SOLICITANTE (S)

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT (HOE 78/F 274)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

D-6230 Frankfurt am Main 80, R.F.A.

72 INVENTOR (ES)

Dr. Friedrich-Johannes Kämmerer y Dr. Rudolf Schleyerbach

73 TITULAR (ES)

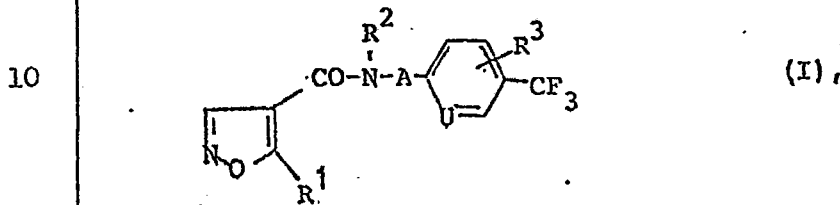
74 REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P.-73.568)

jga

Por las DE-OS 25 24 959 y DE-OS 26 55 009 son conocidas amidas y anilidas de ácidos 5-metilisoxazol-4-carboxílicos a partir de aminas heterocíclicas, con propiedades antiflogísticas y analgésicas.

Objeto de la invención es un procedimiento para la preparación de amidas de ácidos isoxazol-4-carboxílicos de la fórmula general I



en que

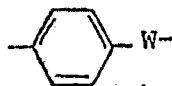
15 R^1 significa hidrógeno, alcoholo o halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono,

R^2 significa hidrógeno o alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono,

R^3 significa hidrógeno o halógeno,

20 U significa el grupo -CH- o nitrógeno, y

A significa el radical de la fórmula



25 en que W representa oxígeno o el grupo carbonilo, o un enlace simple, pero en cuyo caso R^1 es entonces diferente

de metilo, si simultáneamente R^2 y R^3 representan hidrógeno y U representa el grupo -CH-.


En R^1 y R^2 entran en consideración como alcohol, metilo, etilo, propilo normal, iso-propilo, así como butilo normal, iso y terciario, y en R^1 como halogenoalcoholo en especial, $-CF_3$, $-CH_2-CF_3$, $-CH_2-CHF_2$, $-CClF_2$, $-CCl_3$.

Entre estos compuestos son preferidos los de la fórmula I, en que

R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes y representan hidrógeno, metilo o etilo,

R^3 representa hidrógeno,

U representa el grupo -CH- y

A representa el radical de la fórmula -O-

o un enlace simple, pero en cuyo caso

R^1 es diferente de metilo si simultáneamente

R^2 significa hidrógeno.

Son preferidos además compuestos de la fórmula

I en que

R^1 significa el grupo CF_3 ,

R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo,

R^3 significa hidrógeno,

U significa el grupo CH, y

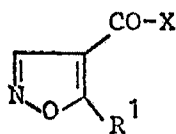
A significa un enlace simple o el radical de la fórmula

mula -O-

18.12.79

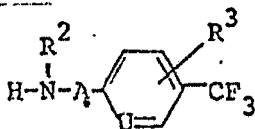
El procedimiento objeto de la invención para la preparación de compuestos de la fórmula I, está caracterizado porque

un derivado de ácido isoxazol-4-carboxílico de la fórmula
5 II



(II)

en que X significa un átomo de halógeno, de preferencia cloro o bromo, o un grupo YO- o ZO-CO-O-, significando Y un
10 radical fenilo, eventualmente sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, nitro o ciano, o el radical acilo correspondientemente a la fórmula II (fórmula II sin X), y
15 Z representa alcoholo con 1 a 4 átomos de carbono, fenilo o bencilo, y R¹ significa hidrógeno, alcoholo o halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, se hace reaccionar con una amina de la fórmula III) con sus sales



(III),

en que R², R³, U y A tienen los significados antes citados.

La reacción según el procedimiento se lleva a
25 cabo convenientemente en un agente de reparto o disolvente,

que en las condiciones de reacción se comporta indiferentemente frente a los participantes en la reacción. Para ello entran en consideración, por ejemplo, nitrilos, tal como acetonitrilo, éteres, tales como dietiléter, tetra-
5 hidrofurano o dioxano, alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol o isopropanol, y agua.

En una forma preferida de realización del procedimiento el cloruro de ácido carboxílico de la fórmula II se hace reaccionar con una amina de la fórmula III o
10 con sus sales, convenientemente en presencia de un agente fijador de ácidos, tal como carbonato potásico o sódico, hidróxido o alcoholato de metal alcalino o alcalinotérreo una base orgánica, por ejemplo trietilamina, piridina, picolina o quinoleína, o de la amina de la fórmula III, empleada en exceso, a temperaturas entre 0 y 160°C, de
15 preferencia entre 20 y 80°C. Los tiempos de reacción pueden ser desde unos pocos minutos hasta dos horas.

El producto de la fórmula I se obtiene a partir del residuo seco de la solución de reacción, por recristalización. Para ello se emplean los disolventes orgánicos, de preferencia débilmente polares, citados anteriormente.

Los derivados de ácidos isoxazol-4-carboxílicos de la fórmula II, necesarios como sustancias de partida, se obtienen de modo correspondiente a la patente
25

alemana 634 286, por reacción de un éster de ácido 2-etoxi metilenacilacético con hidroxilamina para formar el correspondiente éster de ácido isoxazol-4-carboxílico, saponificación ácida del éster así obtenido, por ejemplo, en una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico concentrado en la proporción 2 : 1, para formar el ácido isoxazol-4-carboxílico, y transformación de este ácido carboxílico por métodos habituales en los halogenuros, ésteres o anhídridos mixtos de ácidos carboxílicos.

Las amidas de ácidos isoxazol-4-carboxílicos de la fórmula I preparadas según la invención tienen propiedades antirreumáticas, antiflogísticas, analgésicas y antipiréticas. Son bien compatibles, y por consiguiente encuentran aplicación como medicamentos. Pueden ser administradas solas, por ejemplo en forma de microcápsulas, o mezcladas con excipientes adecuados.

Por consiguiente, también se mencionan, en lo que sigue, medicamentos que constan de un compuesto de la fórmula I o que contienen esta sustancia activa junto a un excipiente, diluyente y/o constituyente fisiológicamente compatible y farmacéuticamente usual. Los agentes pueden ser aplicados por vía oral, rectal o parenteral, siendo preferida la aplicación oral o rectal. Formas de administración galénica adecuadas, sólidas o líquidas, son por ejemplo granulados, polvos, tabletas, cápsulas, suposito-

rios, jarabes, suspensiones o gotas, así como preparados con liberación retardada de la sustancia activa. Como excipientes frecuentemente empleados se mencionarán, por ejemplo, carbonato cálcico, fosfatos cálcicos, diferentes tipos de azúcares o almidones, derivados de celulosa, gelatinas, aceites vegetales, polietilenglicoles y disolventes fisiológicamente inócuos.

Otra aplicación de los compuestos de la fórmula I consiste en su combinación con otras sustancias activas adecuadas, por ejemplo antiuricopáticos, inhibidores de la aglomeración de trombocitos, otros analgésicos y otros antiflogísticos esteroideos o no esteroideos.

Los compuestos de la fórmula I preparados según la invención fueron ensayados en los modelos con animales descritos a continuación, comparativamente con el conocido antiflogístico fenilbutazona y con la N-(4-fluorofenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida (compuesto nº 10 de la tabla 2 de la DE-OS 25 24 959), en cuanto a efecto antiflogístico (artritis por coadyuvante), efecto ulcerógeno y toxicidad aguda. Los resultados de estas investigaciones, que demuestran la superioridad de los nuevos compuestos I frente a las sustancias conocidas, están recopilados en la tabla 1 siguiente.

Ensayo farmacológico y resultados

25 12.- Artritis por coadyuvante, ensayo preventivo

Las investigaciones se llevaron a cabo por el método de Pearson (Arthrit. Rheum. 2, 440 (1959)). Como animales de experimentación sirvieron ratas machos de raza Wistar-Lewis, con un peso corporal entre 130 y 200 g. Los compuestos a ensayar se aplicaron diariamente por vía oral desde el 1º hasta el 17º día de experimentación. Animales de un grupo testigo recibieron sólo el disolvente. Como criterio de efecto sirvió la disminución del aumento de volumen de las patas, frente al grupo testigo no tratado. Los valores DE_{50} (dosis efectiva en el 50% de los casos) se determinaron gráficamente de la curva dosis-actividad).

2º.- Efecto ulcerógeno

Las investigaciones se realizaron en ratas Sprague-Dawley machos con un peso corporan entre 200 y 300 g. Desde 48 horas antes de la aplicación de las sustancias de ensayo hasta el sacrificio de los animales se suprimió el pienso, con acceso libre al agua potable. Las ratas fueron muertas 24 horas después de la administración oral, se extrajeron los estómagos, se limpiaron bajo agua corriente y se examinaron respecto a lesiones de la mucosa. Como úlceras se valoraron todas las lesiones macroscópicamente visibles. Se determinó la proporción de los animales con úlcera por dosis y la DU_{50} (dosis ulceróge-

na al 50%) según Lichtfield y Wilcoxon (J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 99 (1949)).

32.-Toxicidad aguda

La determinación de los márgenes de DL₅₀ (dosis letal al 50%) se realizó según las normas, por la mortalidad aparecida en un intervalo de 7 días en ratones NMRI después de administración por vía intraperitoneal.

Tabla 1

Compuesto del ejemplo	Artritis por coadyuvante DE ₅₀ (mg/kg)	Ulcerogénicidad DU ₅₀ (mg/kg)	Índice terapéutico DU ₅₀ /DE ₅₀	Toxicidad margen de DL ₅₀ (ratón, intraperitoneal) en mg/kg.
1	6	70	12	150 - 300
6	3	80	27	
10	8	230	29	150 - 300
Pat. alemana 25 24 959 nº. 10	15	250	17	200 - 400
Fenilbutazona	37	100	3	DL ₅₀ = 336 ⁺

⁺ C.D. Barnes y L.G. Eltherington; Drug Dosage in Laboratory Animals, editorial: University of California Press-Berkeley, Los Angeles, 1973, página 199.

18.12.79

Los medicamentos contienen la sustancia activa de la fórmula I para la aplicación oral, por ejemplo en forma de cápsulas, en dosis de 25 - 250 mg, de preferencia 50 - 200 mg, para la aplicación rectal, por ejemplo en forma de supositorios, en dosis de 50 - 500 mg, de preferencia de 100 - 400 mg. Según la situación del caso hay que aplicar estos medicamentos diariamente de una a cuatro veces, por término medio de dos a tres veces. Para suspensiones o soluciones entra en consideración un contenido de sustancia activa de la fórmula I de 0,1 a 20% en peso, de preferencia de 1 - 10% en peso.

Ejemplos de preparación

12. N-(4-trifluorometilfenil)-5-etilisoxazol-4-carboxamida

15 a₁) 0,1 moles (16,1 g) de 4-trifluorometilanilina, disueltos en 150 ml de acetonitrilo, se mezclaron gota a gota, con agitación a temperatura ambiente, con una solución de 0,05 moles (8,0 g) de cloruro de ácido 5-etil-isoxazol-4-carboxílico en 20 ml de acetonitrilo. Se agita durante otros 20 minutos y se filtra el líquido respecto de la sal precipitada. El filtrado se lleva a sequedad bajo presión reducida. Se obtienen así 13,1 g (92,1% de la teoría) de producto cristalino. Punto de fusión (en tolueno): 104 - 105°C.

25 b) El mismo compuesto se obtiene por reacción de N-(4-

-trifluorometilfenil)-2-etoximetilenpropionilacetamida con hidroxilamina según el modo de procedimiento b).

2º.- N-[4-(4-trifluorometilfenoxi)-fenil]-5-etilisoxazol-4-carboxamida

5 a₁) A una solución de 0,1 moles (29,2 g) de clorhidrato de 4-(4-trifluorometilfenoxi)-anilina y 0,1 moles (10,1 g) de trietilamina en 200 ml de acetonitrilo se añaden a temperatura ambiente, gota a gota y con agitación, 0,05 moles (8,0 g) de cloruro de ácido 5-etilisoxazol-4-carboxílico, disueltos en 20 ml de acetonitrilo. Después de agitar durante 10 minutos el líquido se separa por filtración de las sales precipitadas. El filtrado se lleva a sequedad bajo presión reducida. El residuo se recoge y extrae con 300 ml de cloruro de metileno y 300 ml de ácido clorhídrico 1 n. La fase en cloruro de metileno se lava con agua hasta neutralidad, se seca y se lleva a sequedad en el evaporador rotatorio bajo presión reducida. Se obtienen así 15,9 g (84,5% de la teoría) de producto cristalino de punto de fusión (en tolueno) 92º - 94ºC.

15
20
25 a₂) 0,1 moles (29,0 g) de clorhidrato de 4-(4-trifluorometilfenoxi)-anilina, 0,1 moles (10,1 g) de trietilamina y 0,1 moles (21,3 g) de etoxicarbonil-5-etilisoxazol-4-carboxilato, disueltos en 200 ml de dioxano, se calientan durante 1,5 horas a reflujo. Después de ello el

18.12.79

líquido se separa por filtración de las sales precipi-
tadas. El filtrado se lleva a sequedad bajo presión
reducida. El residuo se recoge y extrae con 300 ml
de cloruro de metileno y 300 ml de ácido clorhídrico
1 n. La fase en cloruro de metileno se lava con agua
hasta neutralidad, se seca y se lleva a sequedad bajo
presión reducida. A partir del residuo, por recrista-
lización en tolueno, se obtiene N- $\sqrt{4}$ -(4-trifluorome-
tilfenoxi)-fenil-7-5-etilisoxazol-4-carboxamida. (punto
de fusión 92° - 94°C).

a₃) 0,1 moles (29,0 g) de clorhidrato de 4-(4-trifluoro-
metilfenoxi)-anilina, 0,1 moles (10,1 g) de trietila-
mina y 0,1 moles (27,5 g) de benciloxicarbonil-5-
etilisoxazol-4-carboxilato, disueltos en 200 ml de
acetonitrilo, se calientan durante 2 horas a reflujo.
Después de enfriamiento a temperatura ambiente, el
líquido se separa por filtración de las sales preci-
pitadas. El filtrado se lleva a sequedad bajo presión
reducida. El residuo se recoge y se extrae con 300 ml
de cloruro de metileno y 300 ml de ácido clorhídrico
1 n. La fase en cloruro de metileno se lava con agua
hasta neutralidad, se seca y se lleva a sequedad ba-
jo presión reducida. A partir del residuo, por re-
cristalización en tolueno, se aísla N- $\sqrt{4}$ -(4-trifluoro-
metilfenoxi)-fenil-7-5-etilisoxazol-4-carboxamida
(punto de fusión 92° - 94°C).

b) El mismo compuesto se obtiene por reacción de N-(4-(4-trifluorometilfeniloxi)-fenil)-2-etoximetilpropionilacetamida con hidroxilamina.

Por el procedimiento análogamente a los ejemplos antes descritos, se preparan los siguientes compuestos de fórmula I.

39.- N-(4-trifluorometilfenil)-5-propilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 123º a 130ºC)

a) a partir de cloruro de ácido 5-propilisoxazol-4-carboxílico y 4-trifluorometilanilina, o

b) a partir de N-(4-trifluorometilfenil)-2-etoximetilnbutirilacetamida e hidroxilamina.

49.- N-(4-trifluorometilfenil)-5-butilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 105º a 106ºC)

a partir de cloruro de ácido 5-butilisoxazol-4-carboxílico y 4-trifluorometilanilina o a partir de N-(4-trifluorometilfenil)-2-etoximetilnvalerilacetamida e hidroxilamina.

59.- N-(4-trifluorometilfenil)-5-trifluorometilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 128º a 130ºC)

a partir de cloruro de ácido 5-trifluorometilisoxazol-4-carboxílico y 4-trifluorometilanilina o a partir de N-(4-trifluorometilfenil)-2-etoximetilntrifluoroacetilacetamida e hidroxilamina.

6º.- N-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 139º a 144ºC)

a partir de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico y 3-cloro-4-trifluorometilanilina o a partir de N-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-etoximetilena cetoacetamida e hidroxilamina.

7º.- N-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 106º a 107ºC) a partir de cloruro de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico y 2-cloro-4-trifluorometilanilina o a partir de N-(2-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-etoximetilenacetoacetamida e hidroxilamina.

8º.- N-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-5-etilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 157º a 160ºC) a partir de cloruro de ácido 5-etilisoxazol-4-carboxílico y 3-cloro-4-trifluorometilanilina o a partir de N-(3-cloro-4-trifluorometilfenil)-2-etoximetilenpropionilacetamida e hidroxilamina.

9º.- N-(4-trifluorometilfenoxi)-fenil-5-metilisoxazol-4-carboxamida

(de punto de fusión 115º a 117ºC) a partir de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico y 4-(4-trifluo

rometilfenoxi)-anilina o a partir de N-4-(4-trifluorometilfenoxi)-fenil7-2-etoximetilenacetamida e hidroxilamina.

10a. N-4-(3-cloro-4-trifluorometilfenoxi)-fenil7-5-metil
isoxazol-4-carboxamida

5

(de punto de fusión 175º a 180ºC) a partir de cloruro de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico y 4-(3-cloro-4-trifluorometilfenoxi)-anilina o a partir de N-4-(3-cloro-4-trifluorometilfenoxi)-fenil7-2-etoximetilenacetamida e hidroxilamina.

10

11a. N-4-(4-trifluorometilbenzoil)-fenil7-5-metilisoxazol
4-carboxamida

a partir de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico y 4-(4-trifluorometilbenzoil)-anilina.

15

12a. N-4-(4-trifluorometilbenzoil)-fenil7-5-etilisoxazol
4-carboxamida

a partir de cloruro de ácido 5-etilisoxazol-4-carboxílico y 4-(4-trifluorometilbenzoil)-anilina.

20

13a. N-4-(4-trifluorometilbenzoil)-fenil7-5-trifluorome
tilisoxazol-4-carboxamida

a partir de cloruro de ácido 5-trifluorometilisoxazol-4-carboxílico y 4-(4-trifluorometilbenzoil)-anilina.

14a. N-4-(4-trifluorometilbenzoil)-fenil7-isoxazol-4
carboxamida

25

a partir de cloruro de ácido isoxazol-4-carboxílico

y 4-(4-trifluorometilbenzoil)-anilina.

5 159. N-(4-(4-trifluorometilfenoxi)-fenil)-5-trifluorometil
isoxazol-4-carboxamida, de punto de fusión 107-
108°C, a partir de cloruro de ácido 5-trifluorometil-
isoxazol-4-carboxílico y 4-(4-trifluorometilfenoxi)-
anilina o a partir de N-(4-(4-trifluorometilfenoxi)-
fenil)-2-etoximetilentrifluoroacetilacetamida e
hidroxilamina.

10 160. N-(5-trifluorometil-2-piridil)-5-trifluorometilisoxa
zol-4-carboxamida

a partir de cloruro de ácido 5-trifluorometilisoxazol-
4-carboxílico y 2-amino-5-trifluorometilpiridina.

15 170. N-(5-trifluorometil-2-piridil)-5-metilisoxazol-4-
carboxamida

a partir de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carbo-
xílico y 2-amino-5-trifluorometilpiridina.

20 180. N-metil-N-(5-trifluorometil-2-piridil)-5-etilisoxazol-
-4-carboxamida.

a partir de cloruro de ácido 5-etilisoxazol-4-carbo-
xílico y 2-metilamino-5-trifluorometilpiridina o a
partir de N-metil-N-(5-trifluorometil-2-piridil)-
2-etoximetilpropionilacetamida e hidroxilamina.

25 190. N-(5-trifluorometil-2-piridil)-5-etilisoxazol-4-
carboxamida

a partir de cloruro de ácido 5-etilisoxazol-4-carbo

xílico y 2-amino-5-trifluorometilpiridina.

20º. N-(5-trifluorometil-2-piridil)-isoxazol-4-carboxamida

a partir de cloruro de ácido isoxazol-4-carboxílico y 2-amino-5-trifluorometilpiridina.

5 21º. N-(4-trifluorometilfenil)-isoxazol-4-carboxamida,

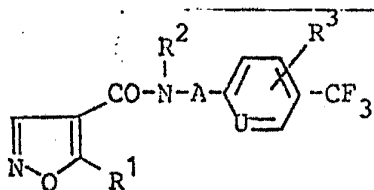
de punto de fusión 174-180ºC, a partir de cloruro de ácido isoxazol-4-carboxílico y 4-trifluorometilanilina.

22º. N-[4-(4-trifluorometilfenoxi)-fenil]-isoxazol-4-carboxamida,

10 de punto de fusión 158 - 160ºC, a partir de cloruro de ácido isoxazol-4-carboxílico y 4-(4-trifluorometilfenoxi)-anilina.

Los compuestos antes mencionados están reunidos con sus elementos estructurales en la tabla 2.

15 Tabla 2: Compuestos de la fórmula I



20

25

19.12.79

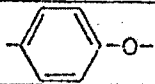
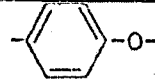
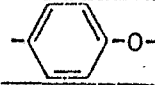
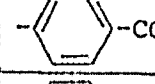
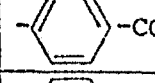
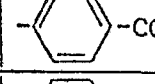
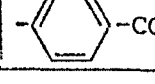
5

10

15

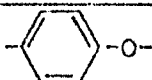
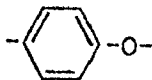
20

25

Ejemplo nº	R ¹	R ²	A	U	R ³
1	-C ₂ H ₅	H	-	CH	H
2	-C ₂ H ₅	H		CH	H
3	-CH ₃	-CH ₃	-	CH	H
4	-C ₃ H ₇	H	-	CH	H
5	-C ₄ H ₉	H	-	CH	H
6	-CF ₃	H	-	CH	H
7	-CH ₃	H	-	CH	3-Cl
8	-CH ₃	H	-	CH	2-Cl
9	-C ₂ H ₅	H	-	CH	3-Cl
10	-CH ₃	H		CH	H
11	-CH ₃	H		CH	3-Cl
12	-CH ₃	H		CH	H
13	-C ₂ H ₅	H		CH	H
14	-CF ₃	H		CH	H
15	H	H		CH	H

19.12.79

Tabla 2 (Continuación)

Ejemplo no	R ¹	R ²	A	U	R ³
5 16	-CF ₃	H		CH	H
17	-CF ₃	H	-	N	H
18	-CH ₃	H	-	N	H
10 19	-C ₂ H ₅	-CH ₃	-	N	H
20	-C ₂ H ₅	H	-	N	H
21	H	H	-	N	H
22	H	H	-	CH	H
15 23	H	H		CH	H

20

25

19.12.79

Preparación de las sustancias de partida

Los siguientes cloruros de ácidos isoxazol-4-carboxílicos de fórmula II se obtienen por reacción de los correspondientes ácidos isoxazol-4-carboxílicos con pentacloruro de fósforo en tetracloruro de carbono o ciclohexano:

5

R ¹	P.e.: (°C/mm Hg)
H	63 - 70 / 12
CH ₃	71 - 72 / 9
C ₂ H ₅	78 - 79 / 9
n-C ₃ H ₇	105 - 110 / 12
n-C ₄ H ₉	107 - 109 / 15

10

El cloruro de ácido isoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con R¹ = CF₃ se trató posteriormente sin destilación.

15

El ácido isoxazol-4-carboxílico es conocido del Gazz. Chim. Ital. 96, (4) 443 - 453 (1966).

Los correspondientes ácidos isoxazol-4-carboxílicos se preparan análogamente a la patente alemana 634 286, por reacción de los correspondientes ésteres 2-etoxialcoholi denacetoacéticos con hidroxilamina y saponificación ácida del éster de ácido isoxazol-4-carboxílico obtenido.

20

R ¹	P.f. (°C/disolvente)
CH ₃	147 - 148 / Ciclohexano
C ₂ H ₅	85 - 87 / Ciclohexano
n-C ₃ H ₇	88 - 91 / Ciclohexano

25

R ¹	P.f. (°C/disolvente)
n-C ₄ H ₉	54 - 57 / éter de petróleo
CF ₃	75 - 78 / tolueno

5

Aminas de la fórmula III:

10

Para la preparación de 4-(4-trifluorometilfenoxi)-anilina se calientan durante 22 horas a reflujo para-acetamidofenol, 4-clorobenzotrifluoruro y K₂CO₃ en dimetilsulfóxido. La N-[4-(4-trifluorometilfenoxi)]-acetanilida obtenida después del tratamiento (p.f. 142-144°C) se saponifica con ácido clorhídrico al 20 por ciento para formar el clorhidrato de 4-(4-trifluorometilfenoxi)anilina, y se recristaliza en agua. Punto de fusión 181 - 194°C (descomposición).

15

La N-metil-4-trifluorometilanilina se prepara análogamente a Roberts y Vogt, J. Am. Chem. Soc., 78, 4478 (1956) a partir de 4-trifluorometilanilina y ortoéster trimetílico de ácido fórmico, subsiguiente saponificación de la N-metil-4-trifluorometilformanilida y purificación por destilación (margen de ebullición 58 - 72°C/ 12 mm Hg).

20

La 3-cloro-4-trifluorometilanilina se obtiene por saponificación alcalina del 3-cloro-4-trifluorometilfeniliscianato, y se hace reaccionar sin purificación adicional con los correspondientes cloruros de ácidos isoxazol-4-carboxílicos de la fórmula II.

25

19.12.79

El 3-cloro-trifluorometilfenilisocianato es conocido por la memoria de patente alemana 16 68 003.

La 2-cloro-4-trifluorometilanilina se puede preparar análogamente a la 3-cloro-4-trifluorometilanilina a partir de 2-cloro-4-metilanilina, a través del 2-cloro-4-metilfenilisocianato, su cloración para formar 2-cloro-4-triclorometilfenilisocianato y transformación con trifluoruro de antimonio en el 2-cloro-4-trifluorometilfenilisocianato, por saponificación alcalina; (punto de ebullición 99 - 101°C / 15 mm Hg).

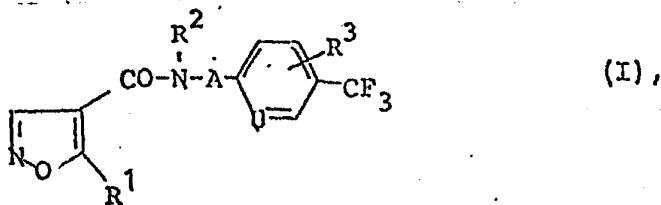
El clorhidrato de 4-(3-cloro-4-trifluorometil)fenoxianilina se obtuvo análogamente a 4-(4-trifluorometilfenoxi)anilina, a partir de para-acetamidofenol y 2,4-diclorobenzotrifluoruro; punto de fusión 154-158°C (en agua).


REIVINDICACIONES

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

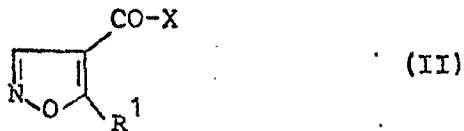
1a.- Procedimiento para la preparación de amidas de ácidos isoxazol-4-carboxílicos de la fórmula general

I



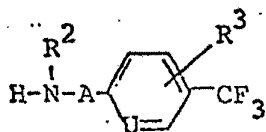
15 en que R¹ significa hidrógeno, alcohol o halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de carbono, R² significa hidrógeno o alcohol con 1 a 4 átomos de carbono, R³ significa hidrógeno o halógeno, U significa el grupo -CH- o ní-
trógeno, y A significa el radical de la fórmula -W- en que W representa oxígeno o el grupo carbonilo, o un enlace simple, pero en cuyo caso R¹ es entonces diferente de metilo si simultáneamente R² y R³ representan hidrógeno y U representa el grupo -CH-, caracterizado porque un deriva-
do de ácido isoxazol-4-carboxílico de la fórmula II

25



19.12.79

en que X significa un átomo de halógeno, de preferencia
 cloro o bromo, o un grupo YO- ó ZO-CO-O-, significando Y
 un radical benilo, eventualmente sustituido una, dos o
 tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo,
 5 metoxi, etoxi, trifluorometilo, nitro o ciano, o el radi-
 cal acilo correspondientemente a la fórmula II (fórmula
 II sin X), y Z representa alcoholo con 1 a 4 átomos de car-
 bono, fenilo o bencilo, y R¹ significa hidrógeno, alcoholo
 o halogenoalcoholo en cada caso con hasta 4 átomos de car-
 10 bono, se hace reaccionar con una amina de la fórmula III
 o con sus sales



(III),

15 en que R², R³, U y A tienen los significados antes cita-
 dos.

20 2ª.- Procedimiento para la preparación de amidas
 de ácidos isoxazol-4-carboxílicos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-
 tecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintitres hojas escritas
 a máquina por una sola cara.

Madrid, 02.ENE.1960

P.A.

Alberto de Elzaburo
 Por Poder,